



صاحب امتیاز، مدیر مسئول، سردبیر:

زهراسلیمی / ناظر علمی / اجرایی: دکتر فرید عزیزی جلیلیان

انتخاب/ترجمه/ کمیته بررسی/ کمیته علمی: دکتر فرید عزیزی جلیلیان

ویرایش: سارا خسروی، مریم سیفی زارعی، زهرا مظاهری

همکاران علمی: فاطمه زارعی، مهدی نعمتی، سجاد قیصری،

سکینه محمدی، سعیده ابراهیمی، سیما نویری، راضیه دهقان، صالح جامه‌در

# گاهنامه علمی Viro\_Phage

سال اول - شماره اول  
آذر ۱۳۹۷

## و پروفاژ



### مقدمه

با ورود به سال ۲۰۱۹ میلادی، لازم است که بیشتر از گزارش‌های خبری روزانه برای درک بیماری‌های ویروسی و تاثیر آن بر موجودات و انسان تامل بنماییم. در طی چند سال اخیر بیماری‌های نوپدید و باز پدید ویروسی مانند ابولا (Ebola)، زیکا (Zika)، سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS)، انفلوآنزاهای جدید و... باعث مرگ و میر و ایجاد وحشت در بسیاری از کشورها شده‌اند. همچنین بیماری‌های مزمن ویروسی مانند HBV، HCV، درصد بالای سرطان‌های ایجاد شده توسط ویروس‌ها با میزان بیش از ۲۰٪، افزایش رشد میزان برخی از بیماری‌های ویروسی مانند HIV و گزارش سالانه‌ی کمیته طبقه‌بندی ویروسه (ICTV) مبنی بر اضافه شدن روزانه‌ی حداقل یک گونه جدید ویروسی همگی نشان از لزوم تامل دقیق‌تری بر این علم را دارد. علیرغم بیماری‌ها و مشکلات ایجاد شده توسط ویروس‌ها طرف دیگر آن استفاده از ویروس‌ها در جهت مبارزه با عوامل تهدیدکننده حیات انسانی اعم از عفونی و غیر عفونی است. این امر با توسعه علم مهندسی ژنتیک که اساس و شالوده‌ی آن بر مبنای ویروس‌ها استوار است شروع و منجر به تولید بسیاری از راهکارهای پیشگیری کننده و یا درمان کننده‌ی بیماری‌های انسانی گردید. ژن درمانی نیز حوزه‌ی دیگری از بخش‌های کاربردی ویروس‌شناسی بوده که امروزه به عنوان یکی از ابزارهای درمان محسوب میگردد. باکتریوفاژ و یا اصطلاحاً فاژها حوزه درخشانی دیگر استفاده از ویروس در کنترل و درمان بیماری‌های عفونی به ویژه باکتریایی محسوب می‌گردد. اهمیت فاژها زمانی بیشتر ملموس خواهد بود که عامل باکتریایی مقاوم به بسیاری از آنتی‌بیوتیک‌ها توسط آنها و بدون هیچ گونه اثر جانبی از بین رفته و بهبودی حاصل گردد. امروزه استفاده از فاژها با سرعت زیاد در حوزه‌های دامی، غذایی، واکسن، درمانی و... روبه رشد و افزایش می‌باشد.

در این گاهنامه سعی بر این خواهد بود ضمن اطلاع‌رسانی راجع به تهدیدات و منافع ویروس‌ها با استفاده از آخرین اخبار علمی و مستند مرتبط شما را با اهمیت روز افزون این علم آشنا نمایم.

### ویروس هرپس (عامل تبخال) میتواند یکی از علل ایجاد کننده الزایمر باشد.

بیش از ۳۰ میلیون نفر در سراسر دنیا از بیماری آلتزایمر رنج می‌برند. متأسفانه هیچ درمانی برای آن وجود ندارد و دارو‌ها تنها علائم را کاهش میدهند. شواهد قدرتمندی وجود دارد که ویروس‌های هرپس یکی از دلایل آلتزایمر می‌باشد بنابراین داروهای ضد ویروسی ایمن و موثر ممکن است بتوانند به درمان این بیماری کمک کنند. همچنین ما میتوانیم کودکانمان را علیه آن واکسینه کنیم.

ویروس موثر در بیماری آلتزایمر ویروس هرپس سیمپلکس نوع ۱ (HSV1) می‌باشد و علت ایجاد تبخال شناخته می‌شود که اغلب افراد را در دوران نوزادی آلوده میکنند و به صورت نهفته در سیستم عصبی محیطی باقی می‌مانند. اگر فرد دچار استرس شود ویروس فعال شده و منجر به تبخال می‌شود. در سال ۱۹۹۱ مشخص شد که HSV1 در بسیاری از افراد مسن در مغز نیز وجود دارد و در سال ۱۹۹۷ نشان داده شد که ژن APOE4 در افراد می‌تواند ریسک بیماری آلتزایمر را افزایش دهد.

ویروس می‌تواند در مغز به صورت مکرر فعال شده و احتمالاً آسیب مغزی ایجاد کند. احتمال پیشرفت بیماری آلتزایمر در افرادی که حامل ژن APOE4 و آلوده به ویروس HSV1 در مغز هستند ۱۲ بار بیشتر از افرادی است که هیچکدام از فاکتورها

را دارا نمی‌باشند.

آلوده کردن کشت سلولی به HSV1 منجر به تجمع بتا آمیلوئید و پروتئین غیر طبیعی می‌گردد که تجمع این پروتئین در مغز از مشخصه‌های بیماری آلتزایمر است.

اعتقاد بر این است که HSV1 یک فاکتور اصلی دخیل در بیماری آلتزایمر است که به دلیل افزایش سن و کاهش ایمنی وارد مغز شده و سپس یک عفونت نهفته ایجاد می‌کند و با استرس، کاهش ایمنی و التهاب مغزی ناشی از سایر میکروب‌ها مجدداً فعال شده و آسیب مغزی ایجاد می‌کند که تکرار این فعالیت منجر به تجمع آسیب‌ها و در نهایت آلتزایمر در افراد حاوی APOE4 می‌گردد.

مطالعات نشان می‌دهد که استفاده از داروهای ضد ویروسی آنتی هرپس مانند آسیکلوویر همانند سازی DNA HSV1 را متوقف کرده و سطح بتا آمیلوئید و پروتئین غیر طبیعی ناشی از عفونت HSV1 را کاهش می‌دهد بنابراین می‌تواند در درمان این افراد موثر باشد.

<http://theconversation.com/alzheimers-disease-mounting-evidence-that-herpes-virus-is-a-cause-104943>

#### Journal Reference:

1. Ruth F. Itzhaki. Corroboration of a Major Role for Herpes Simplex Virus Type 1 in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2018; 10 DOI: 10.3389/fnagi.2018.00324



## نقش ویروس ها در مشکلات گوارشی بدون علت

ویروس های داخل خون می توانند منجر به مشکلات گوارشی شوند؟

یک مطالعه در موش ها نشان می دهد که ویروس هایی که سیستم عصبی روده را هدف قرار می دهند می توانند منجر به مرگ نورون های گوارشی شوند که در حرکت مواد دفعی از روده نقش دارند.

دانشمندان متوجه شدند که ویروس هایی مثل West Nile و Zika که سیستم عصبی در مغز و طناب عصبی را هدف قرار می دهند می توانند نورون های روده ی موش را از بین برده و منجر به قطع شدن حرکت روده شوند.

سایر ویروس هایی که دستگاه عصبی را درگیر می کنند نیز ممکن است منجر به چنین علائمی شوند.

برخی افراد سالم هستند که به صورت ناگهانی دچار مشکلات حرکتی روده می شوند و علت آن نامشخص است. اما اکنون می توان این توضیح را داد که یک عامل ویروسی منجر به بروز این مشکلات شده است.

در یک مطالعه که روی ویروس های Zika و West Nile (که ویروس های منتقله از طریق پشه می باشند و منجر به التهاب مغزی می گردند) انجام شد، روده بعضی از موش های آلوده در قسمت فوقانی با مواد دفعی پر شده و در قسمت های پایینی خالی بود به صورتی که گویا در روده آنها انسداد وجود دارد. سایر ویروس هایی که سیستم عصبی را هدف قرار می دهند منجر به کند شدن حرکت روده می شوند. در حالیکه ویروس هایی مثل Chikungunya که یک ویروس غیر مرتبط با سیستم عصبی است نمی توانند منجر به مشکلات روده ای شود.

مطالعات بیشتر نشان می دهد وقتی ویروس West Nile به پای موش تزریق می شود با انتقال از طریق جریان خون منجر به آسیب نورون های دیواره روده می شود که در حرکات روده نقش دارند.

ویروس West Nile خیلی شایع نیست اما ویروس های دیگری

که شیوع بیشتری دارند مثل Enteroviruses و Herpesviruses ممکن است منجر به آسیب به نورون های دیواره ی روده شوند.

بسیاری از این ویروس ها که سیستم عصبی را درگیر می کنند منجر به عفونت های خفیف و خود محدود شونده می شوند و نیازی به ساخت واکسن علیه آنها نیست. اما با دانستن این مطلب که این ویروس ها می توانند منجر به چنین مشکلات شایع و جدی شوند ممکن است نیاز بیشتری به ساخت واکسن احساس شود.

سیستم عصبی روده بعد از یک حمله و از دست دادن تعداد زیادی سلول می تواند خود را بازبایی کند و بهبود بخشد اما به سختی عملکرد نرمال دارد و عملکرد آن با هر استرسی دچار مشکل خواهد شد.

مطالعات قبلی نشان دهنده ارتباط حرکت روده با تغییرات در حرکت میکروبیوم (جمعیت باکتری، ویروس ها و قارچ ها) که در روده زندگی می کند می باشد. حال اینکه آیا آسیب به سیستم عصبی روده تاثیری روی میکروبیوم آن دارد یا خیر؟ جای سوال است!

### Journal Reference:

1. James P. White, Shanshan Xiong, Nicole P. Malvin, William Khoury-Hanold, Robert O. Heuckeroth, Thaddeus S. Stappenbeck, Michael S. Diamond. Intestinal Dysmotility Syndromes following Systemic Infection by Flaviviruses. Cell, 2018; DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.069



## تیموتی ری براون نخستین فرد مبتلا به ایدز که درمان قطعی شد.



هیچ کس دقیقاً مطمئن نیست چه جنبه ای از درمان به بهبود وی منجر شده است! این فرد از یک نفر CCR5 منفی پیوند مغز استخوان دریافت

کرده است. CCR5 گیرنده ی ویروس HIV است. افراد CCR5 منفی فاقد گیرنده ی مؤثر برای این ویروس هستند. این فرد به بیمار برلین مشهور است.

درست ده سال پیش بود که عفونت HIV تیموتی ری براون با دریافت پیوند سلول های بنیادی مغز استخوان از یک دهنده که HLA ی او (مجموعه آنتی ژن هایی که روی لکوسیت های انسان هستند و نقش مهمی در رد یا قبول پیوند دارند) با فرد بیمار سازگار بود معالجه شد. فرد دهنده در گیرنده ی CCR5<sup>delta32</sup> موتاسیون داشت، این موتاسیون باعث مقاومت سلول های ایمنی به عفونت ایجاد شونده به وسیله ی HIV می شود. در یک ملاقات که در اکتبر ۲۰۱۷ صورت گرفت تیموتی با میکائیل لدرمن ویراستار مجله Pathogens and Immunity و ارل پایک که یک فعال اجتماعی بود نشستی داشت تا در مورد تجربیاتش به بحث بنشینند.

قبل از اینکه من ایالات متحده را ترک کنم به دنبال راهی بودم تا بتوانم فعالیت سیاسی داشته باشم، سال ۱۹۸۹ یا ۹۰ بود که به بارسلونا نقل مکان کردم. در آنجا انگلیسی تدریس می کردم و احتمالاً همانجا به این بیماری مبتلا شدم. در بارسلونا کمی آلمانی یاد گرفته بودم و تصمیم گرفتم که در برلین به تحصیل پردازم، در آن زمان من اصلاً درگیر فعالیت های سیاسی نبودم. علوم سیاسی را به عنوان تخصص خود انتخاب کردم (که جامعه شناسی قسمتی از آن بود). در مورد دولت آلمان اطلاعات زیادی جمع کردم و به خوبی صحبت کردن، خواندن و نوشتن به زبان آلمانی را یاد گرفتم.

زمانی که به آلمان نقل مکان کردم به منزل دوستم رفتم. او یک سفر به ایسلند رفت و من حدود یک هفته در خانه ی او اقامت کردم. در سال ۱۹۹۵، در یک درمانگاه سرپایی تشخیص HIV برای من داده شد. چون میزان TCD4<sup>+</sup> من زیر ۳۰۰ بود پزشک معالجم حدس زد که خیلی وقت است که به این بیماری مبتلا هستم و تشخیص داد که هر چه زودتر باید درمان را شروع کنم. اما من از زیدوودین (AZT) می ترسیدم! او دوزهای پایینی از این دارو را برای من تجویز کرد و زمانی که برای کار به آفریقا رفت ادامه ی درمان مرا به دکتر Jessen سپرد من درمان ترکیبی را شروع کردم و همزمان نزد برادر پزشک او نیز ویزیت می شدم تا آنجا که در اواسط ۲۰۰۶ فهمیدم به لوسمی مبتلا شدم. یادم هست زمانی که متوجه شدم HIV مثبت هستم دوستی به من گفت «می دونی ما تا دو سال دیگر بیشتر زنده نیستیم؟». این برای من یک شوک بزرگ بود. پزشک انکولوژیست به من گفت که باید شیمی درمانی شوم و من پیش خودم گفتم خب یک دوره شیمی درمانی و تمام! اما چهار دوره شیمی درمانی بود که من در دوره سوم مبتلا به سپتی سمی شدم و دیگر حاضر به ادامه نشدم. به پزشکم گفتم من الآن باید چه کار کنم و او سفر را به من پیشنهاد داد، تصمیم گرفتم که به گنوا در ایتالیا بروم.

معالجه من یک فرآیند بود، بعد از اولین پیوند مغز استخوان، به ژیمناستیک برگشتم، علایم سندروم ایدز هم کم شده بودند. متوجه شدم که از نظر عضلانی بهتر شده ام. بعد از دومین پیوند مغز استخوان مشکل حرکتی پیدا کردم، مدتی هم دچار هذیان گویی شده بودم، پزشکان علت آنرا نمی دانستند. به احتمال اینکه ممکن است لوسمی به مغزم سرایت کرده باشد بیوسی مغز انجام دادند و همزمان به دنبال HIV هم گشتند اما اثری از ویروس نبود! پس از آن بیوپسی ها و کولونوسکوپی های متعددی داشتم. Tim Schacker که یک پژوهشگر HIV است یک کولونوسکوپی بسیار دقیق و یک بیوپسی غده لنفاوی روی من انجام داد. پژوهشگر Steve Deeks، HIV یک بررسی SCOPE روی من انجام داد. Tim Henrich (یک پژوهشگر HIV) به من گفت که ما به دنبال دلیل بهبودی تو و سلول های CD32a<sup>+</sup> (که مخزن

# واکسن جدید علیه ویروس ابولا

در مطالعات انجام شده در مرکز واکسن و ایمونوتراپی Wistar یک DNA واکسن سنتتیک جدید علیه Ebolavirus منجر به ایمنی کامل در برابر عفونت شده است.

طبق اعلام سازمان بهداشت جهانی (WHO)، عفونت ویروس ابولا باعث تب شدید هموراژیک می شود که میزان مرگ و میر ناشی از آن ۵۰ درصد را نشان می دهد. تا کنون واکسن های متفاوتی علیه این ویروس پیشنهاد شده که با عوارض جانبی همراه بوده اند و یا در جمعیت های آسیب پذیر مانند کودکان، زنان باردار و افراد با ایمنی ضعیف قابل استفاده نمی باشد بنابراین لازم است با ارتقا این واکسن ها ایمنی طولانی مدت در همه ی افراد ایجاد شود.

دانشمندان موسسه Wistar یک DNA واکسن سنتتیک جدید تولید کردند که از گلیکوپروتئین سطحی ویروس تهیه شده و مطالعات آنها نشان دهنده ی موثر بودن این واکسن و پایدار بودن پاسخ ایمنی در مدل های حیوانی است. نتایج نشان دهنده ی پاسخ ایمنی قوی بعد از آخرین دز مصرفی است که نمایانگر ایمنی طولانی مدت با استفاده از این واکسن می باشد.

واکسن DNA سنتتیک غیر ویروسی را می توان از طریق پوست استفاده کرد که منجر به ایمنی سریع، قدرتمند و دائمی در مقایسه با واکسن های قبلی می شود. محققان یک دزمشخص را مستقیماً به صورت زیر پوستی استفاده کردند و سطح آنتی بادی تولید شده را اندازه گیری کردند که این میزان نسبت به سایر واکسن ها که به صورت کلینیکی استفاده می شوند برابر یا بیشتر بود. موفقیت استفاده از دز پایین زیر پوستی این واکسن بسیار نویدبخش است. هدف نهایی این مطالعه ساخت واکسن ایمن و موثر برای استفاده در مناطق پرخطر می باشد.

## Journal Reference:

1. Ami Patel et al. Protective Efficacy and Long-Term Immunogenicity in Cynomolgus Macaques by Ebola Virus Glycoprotein Synthetic DNA Vaccines. Journal of Infectious Diseases, 2018 DOI: 10.1093/infdis/jiy37

عفونت مخفی HIV هستند) هستیم.

زمانی که مقاله Gero Hutter (که جزئیات معالجه من در آن هست) بوسیله ی مجله ی New England Journal of Medicine چاپ شد بهبود یافته بودم. در اصل این مجله دوبار مقاله را رد کرد، یک جلسه هم تشکیل دادند (که داستان من آنجا توضیح داده شد) آنها از همه نظر خواهی کردند و همه تایید کردند. بعد از یک سال یک روزنامه نگار از Washington Post آمد و گفت که می خواهیم داستان شما را چاپ کنیم. سپس New York Times این موضوع را منتشر کرد و بعد از آن از New England Journal of Medicine آمدند و گفتند که ما تجدید نظر کردیم و می خواهیم آن را چاپ کنیم. حال که من تولد دوباره یافته ام تصمیم گرفته ام که پرستار یا چیزی شبیه به آن شوم تا بتوانم به مردم کمک کنم.

پشتیبانی مالی: مرکز NIH برای تحقیقات AIDS

## Journal Reference:

1. Hutter G, Nowak D, Mossner M, Ganepola S, Mussig A, Allers K, Schneider T, Hofmann J, Kucherer C, Blau O, Blau IW, Hofmann WK, Thiel E. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. N Engl J Med. 2009;360(7):692-8. PubMed PMID: 19213682. doi: 10.1056/NEJMoa0802905

2. Lederman MM, Cannon PM, Currier JS, June CH, Kiem H-P, Kuritzkes DR, Lewin SR, Margolis DM, McCune JM, Mellors JW, Schacker TW, Sekaly RP, Tebas P, Walker BD, Douek DC. A Cure for HIV Infection: "Not in My Lifetime" or "Just Around the Corner"? Pathogens and Immunity. 2016;1(1):154-64. doi: 10.20411/pai.v1i1.133



جهت همکاری در نشریه مطالب  
خود را به ایمیل زیر ارسال نمایید.  
viro.phage97@gmail.com